SARS CoV-2 致病病理學及免疫反應

鄭健禹

衛生福利部桃園醫院　感染科

新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 藉由飛沫、或與被污染的表面接觸而傳播。為此，我們必要採取感控措施，以阻斷這些可能的傳播途徑。人與人之間的傳播如何有效阻絕，非常重要，但是並不容易，因為每位感染者的無症狀時期長短不一，取決於病毒量，宿主免疫力，年齡和慢性病控制狀況各自不同。除了各種藥物的研發，疫苗開發的成果、最值得期待。現今有數種新冠疫苗進入第三期臨床測試中。本文解析 SARS-CoV-2 引起的宿主免疫反應。這是疫苗是否成功的關鍵因素。（**感控雜誌 2021:31:17-25**）

關鍵詞： 免疫反應、新型冠狀病毒

前　言

在 1966 年，Hamre 首次描述了冠狀病毒 (Coronavirus, CoV)，E229 和 OC43 在上呼吸道感染的病人身上發現，冠狀病毒的健康帶原者約為 2% [1]。文獻上有 7 種冠狀病毒感染人類：其中四種 (E229、OC43、HKU1、NL63) 是季節性的致病病毒，它們在冬季造成全球流行，導致 2~18% 的人群感冒，也有引起胃腸道疾病和支氣管炎，甚至是肺炎 [2]；此外，其他 3 種冠狀病毒，分別是嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 的致病菌 SARS-CoV，會引起嚴重的臨床症狀和高死亡率的感染，可能的中間宿主是果子貍；中東呼吸道症候群 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 的致病病毒 MERS-CoV，

民國 109 年 10 月 19 日受理
民國 109 年 11 月 9 日修正
民國 109 年 12 月 16 日接受刊載

通訊作者：鄭健禹
通訊地址：330桃園市桃園區中山路1492號
連絡電話：(03) 3699721轉8311

DOI: 10.6526/ICJ.202102_31(1).0002

起源於沙烏地阿拉伯，中間宿主是駱駝；以及嚴重特殊傳染性肺炎 (Coronavius disease 2019, COVID-19) 的致病菌 SARS-CoV-2，可能的中間宿主是蝙蝠或穿山甲[3]。

冠狀病毒在動物世界有廣泛的中間宿主，其高突變率和基因重組，使得冠狀病毒易轉移到不同的中間宿主。在人類中引起嚴重肺炎的三種冠狀病毒、均共享至少一種細胞接受器 (cellular receptor)，即血管張力素轉化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 或血管張力素 II 型轉化酶 (ACE2)。對人類和動物中間宿主，SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 都會利用 ACE2 接受器進入宿主細胞；而 MERS-CoV 主要透過二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4)，其次是與 ACE2 結合[4]。促進動物間傳播的另一個因素，是組織蛋白酶 (tissue protease)，弗林蛋白酶 (furin) 會裂解刺突糖蛋白 (spike glycoprotein、S) 與 ACE2 接受器的融合，然後使病毒的核衣殼 (nucleocapsid) 進入宿主細胞質中[5]。

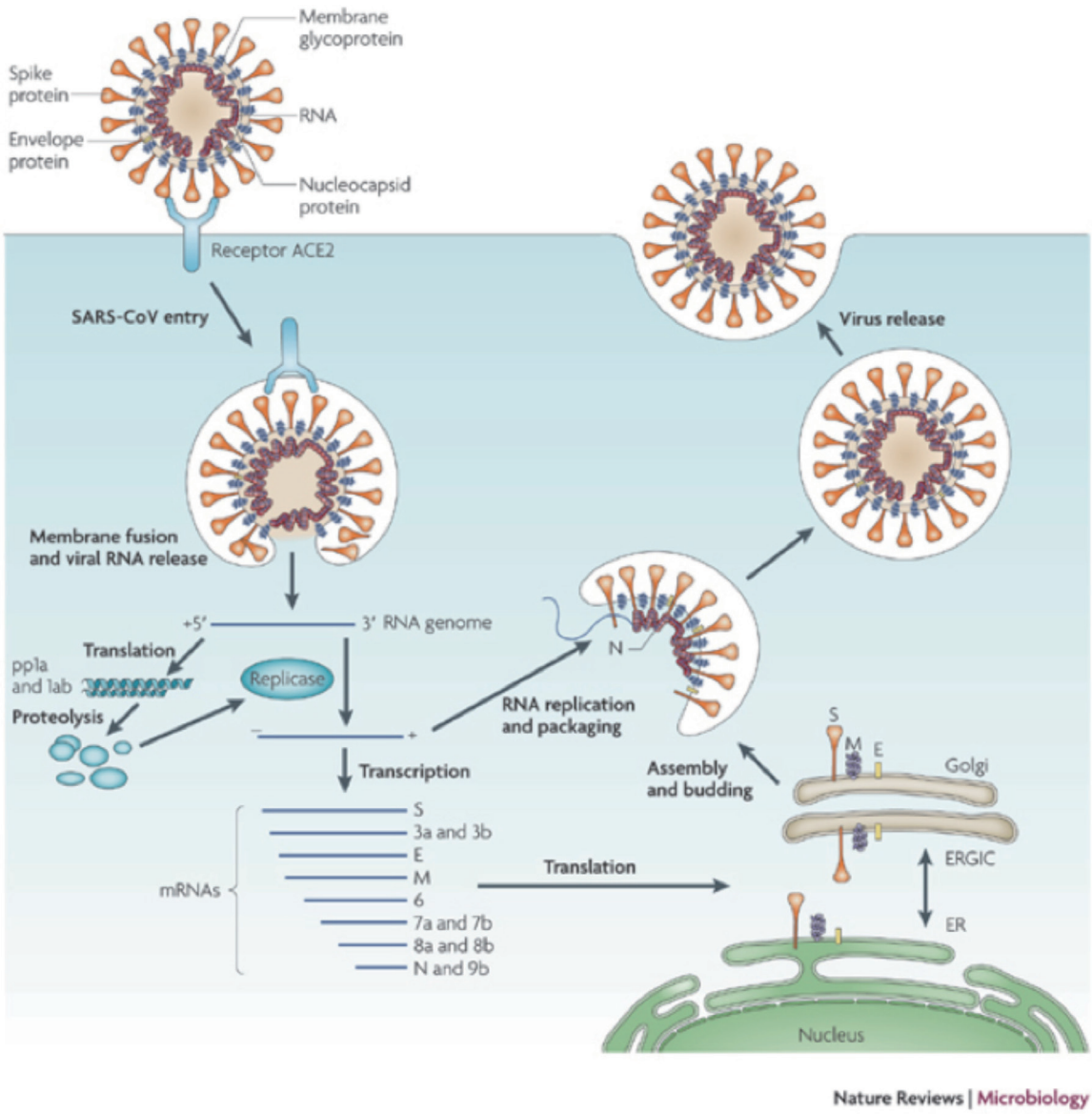
SARS-CoV-2 結構

冠狀病毒是大型且有包膜的球形狀 RNA 病毒，大小在 60~140 nm 之間，病毒體 (virion) 被 peplos 包裹 (peplos 是源自內質網 (endoplasmic reticulum, ER) 或高爾基池 (Golgi cisternae) 的膜 (membrane)。刺突糖蛋白 (S) (圖一) 和其他糖蛋白 (envolope, E；matrix, M) 穿過 peplos 突出於外表。病毒體有核衣殼，包裹著基因組 (genome、大小在 26~32 kb 之間) 和核蛋白 (nucleoprotein)。突出的 S 糖蛋白，正是可以同時侵入人類和多種動物細胞的重要構造。

對抗物理與化學殺菌劑

SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 病毒在飛沫中都可以穩定且具有傳染性長達數小時，甚至在高病毒量的污染物上存活數天，並且具有傳播力。人之間的傳播主要經由接觸到含有病毒的呼吸道分泌物，以咳嗽或打噴嚏的飛沫形式傳播。長時間暴露在室內高密度的飛沫中，也有利於傳播感染。直接接觸，例如手遭病毒汙染、再接觸口鼻或眼睛，也是有效的傳播途徑。 此外，糞口傳染傳播也是有可能的，但機率較低[6]。

據研究顯示在室內空調中適當的溫度和濕度下，SARS-CoV-2 的傳染性可持續大約兩週。SARS-CoV-2 在 22~25℃的溫度和 40~50% 的濕度下可持續至少五天的傳染性，但在溫度高於 38℃和濕度高於 95% 的情況下會喪失其傳染性[7-9]。此外，暴露於紫外線輻射和溫度高於 56℃的條件會讓病毒失去活性[10]。冠狀病毒對脂溶性劑 (乙醚，75% 的酒精)、氯、過氧乙酸和氯仿消毒劑敏感，但是能對抗氯己定 (chlorhexidine) [11]。



圖一　冠狀病毒的複製過程

病毒感染週期

上皮細胞上有保護性黏液及水解酶。為了與表面接受器結合，病毒的刺突糖蛋白必須水解呼吸道和消化道上皮內的黏多醣(mucopolysaccharide)；而普通感冒冠狀病毒和流感病毒，都經由病毒刺突糖蛋白與唾液酸 (sialic acid) 作用。SARS-CoV-2 的刺突糖蛋白是同型三聚體 (homotrimer)，與 SARS-CoV 有 71% 的氨基酸 序列同源性，而與從

蝙蝠分離出的 RaTG13 病毒有 97% 的同源性，這解釋了兩種 SARS 病毒對細胞接受器的親和力以及病毒感染傳播效率的差異。支氣管肺泡的主要細胞接受器是 ACE2，與 SARS-CoV-2 的刺突糖蛋白的受體鍵結區 (receptor binding domain, RBD) 結合[12,13]。

與 SARS-CoV 的複製型態相似，病毒與細胞膜融合後，SARS-CoV-2 的核衣殼 (包括基因體) 被釋放到宿主的細胞質中 (圖一)，首先，宿主的核醣體 (ribosome) 會轉譯病毒的 RNA，產生了多蛋白 (其中含有複製酶 [replicase] 的前身)。隨後，特定蛋白酶 (protease) 開始分解、組裝，然後完成複製酶的組裝[14]。

在複製酶組裝完成後，病毒開始複製其基因組。在此步驟中，複製酶複製現有的 RNA 以產生新的 RNA；亞基因組 RNA 也由此過程產生、並被轉譯成結構蛋白，如 E、M 蛋白。這些結構蛋白在 ER-Golgi 網絡合成、並包裹住新的 RNA 基因組以產生新的病毒體，然後將其運到細胞表面釋放[14]。新病毒 RNA 的產生需要一種重要的複製酶，RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) [14]。冠狀病毒 RdRp 的一個重要特徵、是它具有啟動重組的能力，該能力使病毒可以將其基因組的部分換成其他可能有利的序列，這被認為在冠狀病毒的進化中發揮了重要作用[14]。

基因型和血清型變異

每種冠狀病毒都有特異的血清型表現，不會產生交叉血清學反應[15]。無論是通過點突變還是通過更複雜的基因重組過程，動物冠狀病毒均具有明顯的基因變異趨勢[16]。冠狀病毒的高突變率是由於 RdRp 的功能特性所致。220 種病毒株的基因組序列顯示突變發生率很高，尤其是在複製酶的基因組區域。突變可指導病毒進化，以適應新細胞環境中的繁殖，藉以躲避免疫防禦或對藥物產生抗藥性[17]。

COVID-19 致病機轉

SARS-CoV-2 感染口咽上皮細胞和上呼吸道細胞。根據流行病學調查，此病毒的平均潛伏期為 3 至 7 天，但是根據病毒數量和免疫反應性的不同，潛伏期可能在 0 到 24 天之間。味覺和嗅覺異常，發燒，倦怠和乾咳是主要的臨床表現，較少出現其他症狀有：鼻充血，鼻漏，咽痛，肌痛和腹瀉。兒童有較高的機率發生無症狀或輕度感染，一是兒童在普通感冒冠狀病毒感染後，仍保持較好的免疫記憶；其次是卡介苗或麻疹減毒疫苗，可刺激細胞先天免疫反應。在免疫力差的個體 (如慢性病，免疫不全及老年人) 中，潛伏期很短，其中 15% 的人證實病情會進展到重症[18]。

SARS-CoV-2 感染分為三個階段：(1) 潛伏期，無症狀，基因檢測 (RT-PCR) 可能檢測不到病毒；(2) 症狀較輕的時期，在這時期中可以檢測到病毒；(3) 呼吸道症狀嚴重，病毒量高的時期。在重症的 COVID-19，感染過程從上呼吸道進入支氣管的上皮細胞，甚至到肺泡細胞。第二型肺泡細胞原本具有修復的能力，但是遭 SARS-CoV-2 感染後修復能力變差，加重了呼吸困難[19]。此外，病毒增生導致細胞溶解，從而釋放細胞質內含物並放大發炎反應和細胞凋亡，此時肺泡巨噬細胞佔據了肺泡。重症的個案，呼吸困難和低氧血症在感染後的第二或第三週內經常發生，且病程可能會迅速發展，並伴有急性呼吸窘迫症候群、敗血性休克、酸中毒、出血和凝血功能障礙、血小板減少症、心動過速、高膽紅素血症、急性腎衰竭、多重器官衰竭和認知功能障礙[20]。重症或危重症患者可能會出現輕度發燒或是正常體溫。老年人和患有慢性疾病的人通常預後較差。病毒性肺炎的明顯特徵包括低血氧 (PaO2 < 92%) 和雙側浸潤增加的影像學表現，在感染的初始階段，肺部影像學浸潤區位於外周和後基底。隨著病程進展，浸潤在兩個肺中部擴大，胸腔積水和實質化的表現，是因為肺泡內充滿玻尿酸液。此外，淋巴細胞減少症 (尤其是 NK 細胞)，白血球減少症和發炎標誌物 (CRP，ESR，IL-6，TNF-α，IL-8) 升高，但降鈣素 (procalcitonin) 值正常[21]。

SARS-CoV-2 感染會導致嚴重的免疫系統功能障礙，包括脾臟和淋巴結萎縮，T 淋巴細胞功能性衰竭。在危重患者中，可以檢測到升高的肌鈣蛋白 (troponin) 和 D-dimers、還可發現血管炎 (內皮病變，肺泡間隔血管充血，小血管壁增厚，管腔狹窄和閉塞)、四肢缺氧性壞死和多器官病變以局部出血性壞死為表現[22]。

另一個現象是許多年輕人僅表現為嗅覺和味覺異常，容易被忽視。COVID-19 感染的病人中有味覺改變，失真、減少或完全喪失[23]。病人常在不知不覺中嗅覺逐漸喪失、然後味覺也消失。這表示病毒有潛力感染嗅覺神經的神經元，而沒有其他上呼吸道症狀。

人體對 SARS CoV-2 感染的免疫反應

在臨床感染的前兩個階段 (空窗期和輕度症狀期)，細胞調節免疫反應 (cell-mediated immunity) 和體液性免疫反應 (humoral immunity) 在調節宿主對病毒感染的反應中起著至關重要的作用。與非特異性免疫反應相比，SARS-CoV-2 感染引起的特異性體液和細胞免疫反應較少，原因至少有三個：首先，表面糖蛋白沒有接觸到細胞質膜，這與來自細胞質膜的出芽包膜病毒不同，SARS-CoV-2 表面的糖蛋白來自於內質網或高爾基池

膜，並嵌入刺突糖蛋白[24]；其次，被感染的上皮細胞沒有特異性處理和表現病毒抗原。因此，它們暴露於表面較晚，並與帶有第 I 類 MHC 分子 (type I major histocompatibility complex) 相關的有限數量之病毒抗原反應；第三，刺突糖蛋白不僅是病毒粒子對細胞接收器的主要病毒受體，而且還可以誘導鄰近細胞的融合，和誘導病毒的增殖週期發生並使疾病迅速發展，這些都是因為沒有引起有效的特異免疫系統。

如果細胞調節免疫反應 (cell-mediated immunity) 反應不充分，則 SARS-CoV 病毒會逃避免疫識別，感染過程會進入嚴重的臨床表現階段，並且病毒會在深層支氣管的上皮細胞中繁殖，從而造成細胞破壞，特別是具有豐富 ACE2 受體的細胞：肺泡細胞，腸上皮細胞和腎上皮細胞[25]。此外，SARS-CoV-2 具有抑制巨噬細胞的特殊機制，尤其是那些受到污染 (例如抽煙) 的巨噬細胞。病毒透過 IFN-1 和 IL-1，IL-6，TNF-α 抑制早期的炎症反應。單核細胞/巨噬細胞具有較低的 ACE2 受體密度，因此不太可能直接被 SARS-CoV-2 病毒感染，但是由病毒體和抗 SARS-CoV-2 抗體形成的免疫複合物，會被吞噬，從而導致單核細胞/巨噬細胞感染。COVID-19 感染的重症患者常有較高的 IL-6，不同人群中發現的 ACE2 基因的遺傳多型性也影響線粒體功能。慢性病的病人或具有特殊 ACE2 多型性的 COVID-19 病人也表現出線粒體功能障礙。ACE2 的變異體 G8790A 在歐洲和南亞人群中更為常見[26]，而 G / G 基因型可能會使 ACE2 在細胞表面的表現降低多達 50% [27]。

藥理學

目前尚無對 COVID-19 具有確定療效的藥物。在重症感染時，治療的目的在減少感染引起的副作用，包括發炎反應，纖維化，電解質失衡，而此時支持呼吸功能就格外重要。給予小劑量和短期的類固醇僅適用於需要輸液和血壓不穩定的患者，因為類固醇的抗發炎治療具有免疫抑製作用，但需要在益處和風險之間取得平衡。抗 IL-6 單株抗體療法和抗 TNF 單株抗體療法中和了 IL-1 和 IL-6 的促炎作用。目前全世界進行非常多的臨床試驗 (可參閱 ClinicalTrials.gov 網站)，包含恢復期血清免疫球蛋白，病毒與宿主細胞膜融合的抑製劑，IFN-α 吸入劑，ASC09F + oseltamivir 的療效，間質幹細胞療法，類固醇，還有其他 SARS 治療中使用的免疫抑製藥物，以及嚴重的重症患者的血漿置換、IL-1 和 IL-6、及 remdesivir [28]。Remdesivir 是一種腺苷類似物，可作為 RNA 依賴性病毒聚合酶的抑製劑，近期的多中心臨床試驗證實，在 1,062 位新冠肺炎住院病人 (其中 541 位接受 remdesivir、521 位接受安慰劑)，恢復時間的中位

數研究組 10 天 [95% 信賴區間 9~11 天]、對照組 15 天 [95% 信賴區間 13~18 天] ($p < 0.001$)；存活分析顯示在第 15 天死亡率研究組 6.7%、對照組 11.9%；第 29 天死亡率研究組 11.4%、對照組 15.2% ($p > 0.05$)。試驗結果指出 remdesivir 可以縮短恢復期[29]。

結　語

新冠病毒感染目前最大的挑戰，是在無症狀的感染期，如何預防病毒傳播。因為這些病人，是對社區構成危險的主要原因，他們無法警覺，自己是病毒傳播者。味嗅覺檢測工具的應用，可能是有效的篩選方法。此外，新冠疫苗的試驗成果，也是讓這個大流行停止的一大因素，令人期待。

參考文獻

1. Hamre D: A new virus isolated from human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med 1966;121:190-3.
2. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, et al: Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. J Clin Microbiol 2010;48:2940-7.
3. Cascella M, Rajnik M: Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. reasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
4. Tai W, He L, Zhang X, et al: Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus : implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol 2020;17:613-20. doi:10.1038/s41423-020-0400-4
5. Lu G, Wang Q: GGF. Bat-to human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. Trends Microbiol 2015;23:68.
6. Guo Y, Cao Q, Hong Z, et al: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Mil Med Res 2020;7:11.
7. Chan KH, Peiris JS, Lam SY, et al: The effects of temperature and relative humidity on the viability of the SARS Coronavirus. Adv Virol 2011;734690.
8. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al: Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020;382:1564-7.
9. van Doremalen N, Bushmaker T: MVJ. Stability of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. Euro Surveill 2013;18:20590.
10. Gunthe SS, Swain B, Patra SS: AA. On the global trends and spread of the COVID-19 outbreak: preliminary assessment of the potential relation between location-specific temperature and UV index. Gesundh Wiss 2020:1-10.
11. Duan SM, Zhao XS, Wen RF, et al: Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. Biomed Env Sci 2003;16:246-55.
12. Qiu Y, Zhao YB, Wang Q, et al: Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. Microbes Infect 2020;pii: S1286-4579:30049-6.
13. KG: Andersen. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med 2020;26:450-2.
14. Fehr, et al: Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol Biol 2015;1282:1-23.
15. Roh HJ, Hilt DA: JMW. Simultaneous detection of five major serotypes of Avian coronavirus by a multiplex microsphere-based assay. J Vet Diagn Invest 2013;25:458-66.
16. S. Su, G. Wong WS et al: Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016;24:490-502.

17. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, et al: Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA-polymerase variant. J Transl Med 2020;18:179.

18. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al: COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ 2020;1451-4. doi:10.1038/s41418-020-0530-3

19. Guillot L, Nathan N: TO. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. Int J Biochem Cell Biol 2013;45:2568-73.

20. Gralinski LE: Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. MBio 2018:95.

21. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England) 2020;395:497-506.

22. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, et al: ZLJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. Radiology 2020;21:200490.

23. Bocksberger S, Wagner W, Hummel T, et al: C-MW. Temporary hyposmia in COVID-19 patients. HNO 2020;68:440-3.

24. Totura AL: BRS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. Curr Opin Virol 2012;2:264-75.

25. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al: COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ 2020:1451-4. doi:10.1038/s41418-020-0530-3.

26. Cao Y, et al: Comparative genetic analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 in different populations. Cell Discov 2020;1102:1-4.

27. Hoffmann M, Kleine-weber H, Schroeder S, et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020;181:271-80.

28. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al: COVID-19, cytokines and immunosuppression : what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol 2020:337-42.

29. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. N Engl J Med. 2020 Oct 8:NEJMoa2007764.

Pathophysiology of and Immunological Response to SARS CoV-2 infection

Chien-Yu Cheng

Department of Infectious Diseases, Taoyuan General Hospital, Ministry of Health and Welfare

Coronaviruses are large viruses that infect both animals and humans, and studies have shown that human transmission is possible directly through droplets and indirectly by coming in contact with contaminated surfaces. These findings necessitate the implementation of additional safety measures to account for the two transmission routes. Efforts have been made to develop efficient strategies against SARS-CoV-2 infection, including the development of a vaccine. Currently, the most advanced vaccine under development is in Phase III clinical testing. Given the consequences of SARS-CoV-2 infection and the complexity of the host immune response, future studies are crucial to provide additional information regarding the onset of the immune response and the relationship between SARS-CoV-2 and inflammation. Until the development of the vaccine, stopping inter-human transmission is very important but difficult to achieve. This is mainly due to the variable and long periods of time between exposure and occurrence of symptoms, which are dependent on viral load, host immunity, age, and comorbidities.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19